Duplicate Lane Medical Library
APR 20 1933

Aus der 3ten Medizinischen Klinik (Allgemeines Krankenhaus Eppendorf) der Universität Hamburg.
(Direktor: Prof. Dr. H. Schottmüller.)

Über thrombopenische Purpura

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Hamburgischen Universität

vorgelegt von
ROBERT DREYER
Zahnarzt aus Wandsbek

Hamburg 1932

Druck von Gebrüder Ravens in Winsen a. d. Luhe

Referent:
Prof. Dr. Schottmüller

Seiner lieben Mutter
aus Dankbarkeit gewidmet vom Verfasser

Das Gebiet der Purpuraerkrankungen führt uns in eine noch immer der Lösung harrende Problematik. Wenn auch die letzten Jahre manches zur Klärung der Pathogenese gebracht haben, so muß man doch bedenken, daß die tiefere Aetiologie sich noch zum großen Teil unserer Kenntnis entzieht. Das liegt aber nicht zuletzt an der ungeheuren Vielgestaltigkeit der Semiotik, hinter der das ens morbi jeweils zu suchen ist. Die Fülle der verschiedenartigsten Manifestationen dieser Erkrankung ist so verwirrend, daß es nicht wundernimmt, wenn die Resultate der Forschung noch nicht das einheitliche Gepräge aufzuweisen haben, wie es zur endgültigen Klärung der ätiologischen Grundlagen wünschenswert wäre. Immerhin sind die Ergebnisse der neueren Forschung von so einschneidender Bedeutung, daß in diesen Fragen von einem guten Schritt vorwärts geredet werden kann.

In den Purpuraerkrankungen haben wir bekanntlich eine jener Krankheitserscheinungen vor uns, welche von der medizinischen Wissenschaft mit dem weniger erklärenden als feststellenden Begriff der haemorrhagischen Diathese verbunden werden. Unter haemorrhagischer Diathese versteht man eine Körperbeschaffenheit, bei der es aus eigenartigen, noch wenig geklärten Ursachen entweder spontan zu Blutungen kommt oder außergewöhnlich schwer stillbare Blutungen nach traumatischer Einwirkung auf den Körper eintreten. Man unterscheidet im allgemeinen drei verschiedene, schon durch ihre rein äußerliche Erscheinungsweise auffallende und sich gegeneinander absetzende Gruppen: die Haemophilie, den Skorbut und die eigentlichen Pupuraerkrankungen.

Bei der Haemophilie haben wir es mit einer vererblichen, nur männliche Individuen befallenden Erkrankung zu tun, die, ob sie nun spontan oder im Anschluß an eine Verletzung zu Blutungen führt, stets eine erhebliche Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes aufweist. Neben einer Alteration der Blutgefäße, die wahrscheinlich in einer abnormen Zerreißlichkeit be-

steht, ist die Haemophilie durch eine pathologische Beschaffenheit des Blutes charakterisiert. Ohne auf diese näher einzugehen, soll doch nicht unerwähnt bleiben, daß sich die pathologische Veränderung des Blutes auf seine chemische Komponente bezieht. Es möge dahingestellt sein, ob der Chemismus des Blutes durch Fehlen der Thrombokinase oder durch Mangel an Prothombin nach der pathologischen Seite verschoben wird, oder gar mit Birch das Fehlen des weiblichen Sexualhormons verantwortlich gemacht wird, jedenfalls ist man auf Grund der bisherigen Forschungsergebnisse berechtigt, die Gruppe der Haemophilie als besondere Krankheitseinheit von den beiden jetzt zu besprechenden Gruppen des Skorbuts und der Purpura zu trennen.

Der Skorbut und die mit ihm verwandte Möller-Barlow'sche Krankheit der Kinder sind sowohl in ätiologischer als auch in semiologischer Hinsicht von der Haemophilie stark unterschieden. Hervorgerufen durch unhygienische Verhältnisse, besonders durch einseitige Ernährung, wie sie früher häufig auf Schiffen und in Strafanstalten bestand, stellt der Skorbut eine Erkrankung dar, welche sich in der Neigung zu lokalen Blutungen, speziell des Zahnfleisches manifestiert. Man führt die Erkrankung auf das Fehlen des kürzlich von dem Norweger Rygh rein dargestellten Vitamins C in der Nahrung, z. B. in Konserven, zurück, wodurch die Blutkapillaren und der haematopoetische Apparat geschädigt werden. Die Gerinnung bleibt jedoch normal. Es handelt sich beim Skorbut nämlich im Gegensatz zur Haemophilie um eine mit vasculären Prozessen einhergehende myelotoxische Affektion, die auch durch entsprechende Knochenmarksbefunde bestätigt wird.

Die dritte Gruppe im Bereiche der haemorrhagischen Diathese, die Purpura, bildet das Sammelbecken für eine Reihe ätiologisch höchst differenter Erkrankungen, die sich alle durch mehr oder weniger umfangreiche spontane Haut- und Schleimhautblutungen auszeichnen. Es entstehen auf der äußeren Haut stecknadelkopfgroße, teilweise linsen- und geldstückgroße rote Flecken, seltener Quaddeln, welche der Körperoberfläche ein charakteristisches Aussehen verleihen. Außer diesem Hauptsymptom, das der Krankheit den Namen gibt, können noch die verschiedenartigsten anderen Symptome auftreten. Es kann zu schwer stillbaren Blutungen der Mund-, Nasen- und Rachenschleimhaut kommen, desgleichen zu Nieren- und Darmblutun-

gen, sowie zu Blutungen in anderen inneren Organen, sodaß manchmal Lebensgefahr besteht. In vielen Fällen läßt sich ein Milztumor feststellen. Fieber, Oedeme und Gelenksymptome sind weitere, nicht seltene Begleiterscheinungen der Purpura.

Aus diesem kurzen Überblick ist schon die wechselvolle klinische Semiotik der Purpuraerkrankungen ersichtlich. Sie wird noch bedeutend kompliziert, wenn die Purpura bei gleichzeitigem Bestehen einer anderen Krankheit auftritt. Da zeigt es sich häufig, daß die Purpura selbst nur Symptom einer bestimmten Grundkrankheit darstellt.

Von zentraler Bedeutung für das ganze Purpuraproblem ist der 1745 von Werlhof beschriebene sog. Morbus maculosus Werlhofi. Er ist idiopathischer Natur und wurde lange Zeit, ähnlich wie der Skorbut, für eine selbständige Infektionskrankheit gehalten. Letzerich, welcher auf Petrone fußte, glaubte sogar den Erreger dieser Krankheit 1884 gefunden zu haben und benannte ihn „Bacillus purpurae haemorrhagicae". Heute läßt sich diese Ansicht nicht mehr aufrecht erhalten. Nachdem beim Auftreten des Werlhofs eine starke Abnahme der im Blute kreisenden Thrombozyten festgestellt wurde, und diese Beobachtung von Brohm, Denys und Hayem in ursächliche Beziehung zur haemorrhagischen Diathese gesetzt wurde, hat man die frühere Infektionstheorie verlassen und sich einer Anschauung genähert, die sich vielleicht als Intoxikationstheorie bezeichnen ließe.

Schon bevor ein kausaler Zusammenhang zwischen Plättchenschwund und haemorrhagischer Diathese behauptet wurde, ist eine verminderte Zahl der Thrombozyten in vielen Fällen von Purpura beobachtet worden. Man war sich aber anscheinend über die physiologische Aufgabe der Blutplättchen nicht ganz im Klaren. Seit Wright wußte man, daß die etwa 2—3 μ großen Blutplättchen im Knochenmark von den Megakaryozyten als Abschnürungsprodukte gebildet werden. Man wußte, daß sie beim Gerinnungsvorgang eine wesentliche Rolle spielen, daß sie den Kern des weißen Thrombus ausmachen und bei ihrem Zerfall ein Cytocym liefern, welches zur Koagulation des Blutes beiträgt. Nun erkannte man jedoch die Tragweite ihrer abdichtenden Wirkung für die Blutgefäße. Lücken in der Gefäßwand werden nämlich von den Thrombozyten angefüllt, wobei es anscheinend einer Opsonierung der Gefäßendothelien bedarf, damit der nötige Kontakt mit ihnen hergestellt werden kann.

Für die Theorie, welche die Thrombopenie als Ursache der Blutungen betrachtet, bedeutet diese Erkenntnis, daß bei einem Mangel an Blutplättchen diese allein nicht imstande sind, durch Dilatation oder durch Risse entstandene Gefäßlücken ihrer Aufgabe gemäß abzudichten. So gibt Frank einen sogenannten kritischen Punkt der Plättchenabnahme an: sinkt die Zahl der Plättchen auf 30 000, ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit Blutungen zu rechnen, sinkt sie unter 20 000, so treten die Blutungen fast sicher ein. Neben der Zahl der Blutplättchen spielt bestimmt auch ihre Beschaffenheit eine maßgebende Rolle. Histologisch veränderte Thrombozyten erfüllen ihre Aufgabe schlechter als normale, desgleichen in der Funktion geschwächte, die nicht richtig agglutinieren.

Eine sehr wichtige Folge des Blutplättchenmangels bei allen thrombopenischen Purpuraformen ist die bedeutend verlängerte Zeit der Blutung aus einer mit der Frank'schen Nadel gesetzten Wunde. Während die Blutung normalerweise in 1½—2½ Minuten steht, kann sie in pathologischen Fällen sogar über eine Stunde verlängert sein. Außerdem fehlt die Retraktilität des Blutkuchens, was nach Hayem ebenfalls von der verminderten Zahl der Blutplättchen herrührt. Die Gerinnungszeit ist im Gegensatz zum Blute Haemophiler normal, vielfach auch verkürzt.

Die Frage nach der Pathogenese der Blutungen beim Morbus Werlhofi wird somit zur Frage nach der Pathogenese der Thrombopenie. Damit betreten wir den Kampfplatz theoretischer Auseinandersetzungen.

Wie kommt die Thrombopenie zustande?

Grundsätzlich sind zwei Möglichkeiten gegeben: entweder werden zu wenig Thrombozyten gebildet, oder es werden zu viel aus dem Kreislauf eliminiert. Beide Möglichkeiten haben ihre Theoretiker gefunden. Auf der einen Seite stehen u. a. Frank und Glanzmann, welche die eigentliche Ursache der Thrombopenie in einer Störung der Plättchenbildung im Knochenmark erblicken, auf der anderen besonders Kaznelson, Nagy und Klinger, die eine Zerstörung der in der Blutbahn kreisenden Thrombozyten annehmen. In der letzten Gruppe sind nun wieder diejenigen Forscher, welche der Annahme einer zentralen Zerstörung der Blutplättchen durch die Milz den Vorzug geben, von denen zu sondern, welche eine periphere Zerstörung behaupten, indem sie darlegen, daß die Blutplättchen gemäß ihrer physiologischen Rolle im Kapillarnetz zu Grunde gehen, bezw. dort durch Toxine

zerstört werden. Es sind also im ganzen drei große Gruppen von Forschern zu unterscheiden, die sich um die Lösung der Frage nach dem Zustandekommen der Thrombopenie bemühen. Aus ihrer besonderen Stellung ergibt sich ihre jeweils eigentümliche Beurteilung der gegebenen Phänomene. Ausdrücklich oder stillschweigend benutzen jedoch alle die grundsätzliche Gegenüberstellung von thrombopenischen und athrombopenischen Purpuraformen. Wenn man dem haematologischen Phänomen der Thrombopenie eine derart entscheidende Wichtigkeit beimißt, folgt diese Zweiteilung mit Notwendigkeit. Die Zweiteilung deckt sich aber nicht mit der von idiopathischer und symptomatischer Purpura. Allerdings zählen die symptomatischen Purpurafälle fast ausnahmslos zur thrombopenischen Form der Purpura. Von den idiopathischen Purpuraformen erweist sich jedoch lediglich der Werlhof als thrombopenisch; die Purpura simplex, die Schönleinsche Purpura rheumatica und die Henochsche Purpura abdominalis gehören dagegen den athrombopenischen Formen an.

Im Folgenden seien nun kurz die Grundgedanken der Haupttheorien dargelegt.

Frank fußt in seiner Lehre von der Entstehung der haemorrhagischen Diathese bei der thrombopenischen Purpura gänzlich auf der These Denys' und Hayems, wonach die Thrombopenie die wesentliche Ursache der Blutungen darstellt. „Plättchenmangel und verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit des Gesamtblutes und Plasmas sind nicht nur stumme descriptive Merkmale einer seltenen und merkwürdigen Krankheit, sondern erhellen mit einem Schlage das Dunkel, das über den Morbus Werlhof seit seiner Entdeckung gebreitet war. Sie lassen auch die symptomatischen haemorrhagischen Diathesen bei einer Anzahl von Krankheiten, wie der aplastischen Anämie, der weitvorgeschrittenen perniciösen Anämie, der akuten Leukämie und Aleukämie verstehen“ [1]).

Nach Frank ist die Causa efficiens der Thrombopenie im haematopoetischen Apparat zu suchen. Die Thrombopenie ist nach ihm die Folge einer Insuffizienz des Megakaryozytenapparates. Zwei im Prinzip verschiedene Affektionen des Riesenzellapparates sind zu unterscheiden: die essentielle Thrombopenie sive Morbus Werlhofi und die haemorrhagische Aleukie sive Anaemia aplastica. „Der

[1]) Frank, Berl. kl. Wochenschr. 19, S. 491.

Morbus maculosus Werlhofi und die haemorrhagische Aleuki haben zwar das Symptom des exzessiven Plättchenmangels gemeinsam, aber die Bedingungen, die beidemal in der Thrombopenie schließlich zum Ausdruck gelangen, scheinen doch ganz verschieden zu sein. Dafür dürfte nicht zum wenigsten auch der histologische Befund sprechen. Die Megakaryozyten einer essentiellen Thrombopenie sind, wie wir geschrieben und abgebildet haben, durch den Verlust der Azurgranulation (und durch beginnende Veränderungen am Kern) schwer alteriert, aber ihre Zahl mindert sich selbst nach monatelangem Bestehen der Krankheit nicht, ja kann selbst bei allerschwerster Schädigung der einzelnen Zelle noch erheblich vermehrt sein. Gerade das Gegenteil ist bei der Aleukie der Fall. Die Megakaryozyten sind im Mark höchst spärlich geworden, aber die wenigen Riesenzellen, die man findet, sind, wie Seeliger am frischen Sternalausstrich vom Lebenden und am Femurschnitt gezeigt hat, qualitativ normal mit dichter Azurgranulation versehen“ [1]). Es ist bei der Aleukie aber nicht nur der Riesenzellapparat geschädigt, sondern desgleichen auch der leukoblastische Apparat. Es besteht daher gleichzeitig eine Granulozytopenie. In vorgeschrittenen Fällen werden sogar die Bildungsherde der roten Blutkörperchen mitbetroffen, dann spricht Frank von einer Panmyelophthisie.

Die Frage ist nun, wie Frank sich diese verschiedenen Schädigungen des haematopoetischen Apparates erklärt. Für die essentielle Thrombopenie nimmt Frank einen gesteigerten Einfluß des die Knochenmarkstätigkeit hemmenden Hormons der Milz an. Dabei soll diese Hemmung in erster Linie auf die empfindlichsten Elemente, die Megakaryozyten ausgeübt werden, welche dadurch zunächst nur funktionell gelähmt, später jedoch anatomisch verändert werden. Das Zusammenwirken der daraus resultierenden Thrombopenie mit einer Dilatation der Kapillaren verursacht die haemorrhagische Diathese.

Was nun die pathologischen Knochenmarksprozesse bei der Aleukie anbetrifft, so erklärt Frank sie als Erscheinungen einer schweren Myelotoxikose. Über die Herkunft der Toxine weiß Frank freilich keine Auskunft zu geben. „Die idiopathische Aleukie ist ätiologisch unklar, das nämliche Bild kann aber auch durch Gifte hervorgerufen werden, bei schwerstem Verlauf mancher spezi-

[1]) Frank in Schittenhelm Bd. 2, S. 420.

fischer Infektionskrankheiten (z. B. Pocken, Diphtherie, akute Exantheme) entstehen, im Gefolge bestimmter Splenomegalien sich entwickeln und endlich durch hyperplastische Prozesse im Knochenmark (z. B. akute und subakute Leukämien, Tumormetastasierungen) hervorgerufen werden“ [1]). Hierher gehören demnach gewisse Fälle von symptomatischer Thrombopenie.

Von Wichtigkeit ist, daß Frank die essentielle Thrombopenie mit dem Werlhof identifiziert, wohingegen er die Aleukie der aplastischen Anämie Ehrlichs gleichstellt. Frank bezeichnet den Werlhof auch als benigne Thrombopenie, weil er im Gegensatz zur Aleukie, der malignen Thrombopenie, nicht die Tendenz zu einem unfehlbar tödlichen Leiden in sich trägt. Klinisch charakterisiert Frank die essentielle Thrombopenie folgendermaßen: sie beginnt aus völliger Gesundheit heraus mit Schleimhautblutungen und umfangreichen Haemorrhagien in der äußeren Haut, denen vielfach intramuskuläre Haematome folgen, dagegen ist sie weder von Fieber noch von Exanthemen, Oedemen, Gelenkerscheinungen und Lymphdrüsenschwellung begleitet. Ein Milztumor besteht in der Regel nicht. Es lassen sich akute, rezidivierende und chronische Fälle unterscheiden. Bei den ersteren bleibt es gewöhnlich bei einem Anfall, während sich bei den rezidivierenden Fällen dieser nach Ablauf einer gewissen Zeit wiederholen kann. Die Therapie der essentiellen Thrombopenie besteht in der Milzexstirpation. Die Blutungen hören dann sofort auf und die Thrombozytenzahlen steigen gewöhnlich schnell an.

Die idiopathischen Fälle von athrombopenischer Purpura endlich faßt Frank als Kapillartoxikose zusammen. Eine besondere Stellung nimmt die Endotheliosis haemorrhagica bei Sepsis lenta ein, wo die Blutungen auf starke Endothelveränderungen zurückzuführen sind.

Auch Glanzmann steht auf dem Standpunkt, daß die Ursache der Thrombopenie einer verminderten Thrombozytenbildung zuzuschreiben ist. Nur nimmt Glanzmann im Gegensatz zu Frank eine konstitutionelle Minderwertigkeit der Megakaryozyten an, welche daher keine vollwertigen Blutplättchen zu erzeugen vermögen. Er spricht daher auch von Thrombasthenie. Die Blutplättchen zeigen unter diesen Umständen viel Abnormitäten. Riesenformen und Protoplasmaveränderungen sind häufig. Im übrigen charakterisiert Glanzmann den Werlhof

[1]) Frank in Schittenhelm Bd. 2, S. 294.

klinisch ähnlich wie Frank. Er stellt dem Werlhof die sog. anaphylaktoide Purpura gegenüber, die Ähnlichkeit mit der Kapillartoxikose von Frank hat, aber doch wohl mehr Fälle umfassen soll. Die anaphylaktoide Purpura wird als Symptom von Infektionen verstanden. Sie geht im Unterschied zum Werlhof mit Fieber, Gelenkerscheinungen und schwereren allgemeinen Störungen einher. Die Haemorrhagien in der Haut sind kleiner als beim Werlhof, dafür aber zahlreicher. Haematologisch weist die anaphylatoide Purpura großen Plättchenreichtum auf sowie Leukozytose mit Neutrophilie.

Kaznelson steht insofern mit Frank und Glanzmann auf gleichem Boden, als er ebenfalls bei den thrombopenischen Purpuraformen die Thrombopenie als maßgebende Ursache der Blutungen hinstellt. Gefäßveränderungen spielen auch bei ihm nur eine untergeordnete Rolle. „Äußerst zahlreiche klinische Beobachtungen zeigen einen derart vollkommenen Parallelismus zwischen Blutungstendenz und Blutplättchen in den verschiedenartigsten Fällen, daß eine andere Erklärung als die einer kausalen Verbindung in höchstem Grade unwahrscheinlich ist." „Je mehr man auf das Verhalten der Blutplättchen achtet, desto häufiger konnte die Tatsache festgestellt werden, daß eine sehr große Zahl essentieller und symptomatischer Formen von hämorrhagischer Diathese, die als Purpura haemorrhagica in Erscheinung treten (Haut- und Schleimhautblutungen, verlängerte Blutungszeit) durch eine Verminderung der Blutplättchen wenigstens mitbedingt sind: es gehören hierher die allgemeinen Blutungen bei zahlreichen Infektionen: Typhus, Tuberkulose, Diphtherie, Variola, Sepsis, Morbus Weili (Sick), Lymphogranulomatose usw.; die Blutungen bei vielen Bluterkrankungen: akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie, Aleukie, chronischer leukämischer und aleukämischer Lymphadenose, perniziöser Anämie; die Blutungen bei manchen Intoxikationen (Benzol, Röntgenstrahlen usw.); die Blutungen bei Cirrhosen und gewissen Splenomegalien; und endlich jene Form von chronischer essentieller Purpura haemorrhagica, die Frank als „essentielle Thrombopenie" bezeichnet hat, und die einen ganz charakteristischen klinischen Verlauf zeigt"[1]).

In einem Punkt weichen Frank und Kaznelson jedoch erheblich voneinander ab: das ist die Erklärung der Pathogenese der Thrombopenie. Hier vertritt Kaz-

[1]) Kaznelson, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 128, S. 120.

nelson die Lehre, daß für das Schwinden der Thrombozyten in erster Linie die Milz verantwortlich zu machen sei, und zwar weniger wegen ihrer hemmenden hormonalen Wirkung auf das Knochenmark, als wegen ihrer phagozytären Eigenschaften. Der zentralen Thrombolyse in der Milz kommt bei der Pathogenese der Thrombopenie die Hauptrolle zu. Kaznelson stützt seine Theorie durch die Beobachtung, daß in diesen Fällen die Kapillaren der Milz, besonders der venöse Sinus, mit Thrombozyten vollgestopft sind, welche hier der Auflösung anheimfallen. Als Therapie der „thrombolytischen Purpura" wendet Kaznelson die von ihm zuerst empfohlene und ausgeführte Splenektomie an. Damit wird ein großer Teil des plättchenzerstörenden retikulo-endothelialen Apparates entfernt, mit dem Erfolg, daß die Blutungen aufhören, der Rumpel-Leede verschwindet und die Plättchenzahlen wieder ansteigen, ohne jedoch immer normale Werte zu erreichen.

Die Theorien von Frank und Kaznelson beherrschen zum größten Teil den Streit um den Werlhof. Allmählich hat sich aber eine neue Frontstellung angebahnt. Während sowohl Frank als auch Kaznelson die von Hayem und Denys vertretene These der ursächlichen Beziehung zwischen Thrombopenie und haemorrhagischer Diathese zur maßgebenden Voraussetzung ihrer Theorien machen, wird von einigen Forschern gerade diese Voraussetzung bestritten. Sie berufen sich dabei auf Phänomene, welche die Allgemeingültigkeit Frank'scher und Kaznelson'scher Ansichten sehr in Frage stellen. Einer der Hauptvertreter ist Nagy, welcher sich ausdrücklich gegen die Gedankengänge der beiden vorgenannten Forscher wendet. Nach ihm ist primär weder eine zentrale Knochenmarksstörung noch eine zentrale Thrombolyse in der Milz anzunehmen, sondern die Thrombozyten gehen sekundär in einem geschädigten Blutgefäßsystem unter. „Nach unserer Meinung ist das ‚Ens morbi' bei Morbus Werlhofi eine funktionelle Fragilität der Endothelwandung, als deren Folgeerscheinung Blutung und Thrombopenie auftreten"[1]).

Nagy weist u. a. darauf hin, einer wie großen Divergenz der Parallelismus zwischen Thrombopenie und Blutung unterliegt. Er führt dafür die Fälle von Werlhof an, bei denen sich die foudroyantesten Blutungsattacken bei vollem Thrombozytenwohlstand ereigneten. Umge-

[1]) Nagy, Dtsch. med. Wochenschr. 1928, S. 741.

kehrt beobachtete er bei der Rückentwicklung der Werlhofsymptome, daß die Blutungen schon aufhörten, wenn noch keine Thrombozyten festgestellt werden konnten oder ihre Zahl unter der von Frank angegebenen kritischen von 30 000 blieb. Daher hält Nagy die Thrombozytenkrise für die Beurteilung des akuten und chronischen Werlhofs für belanglos. „Die die beiden Krankheitsbilder verbindende Thrombopenie ist nicht primär, nicht essentiell, sondern sekundär. Die Thrombozyten gehen gemäß ihrer physiologischen Rolle in dem destruierten Kapillarnetz zugrunde." „Die Benennung ‚essentielle Thrombopenie' ist also falsch, gerade so wie die Benennung ‚thrombolytische Purpura' falsch ist, indem eine jede Purpura zu Thrombozytenzerstörung, also zu Thrombolyse führt. Je ausgedehnter die Kapillarblutung, je länger sie dauert und je armseliger die Knochenmarksregeneration ist, desto ausgesprochener ist die Thrombopenie"[1]).

Die weiteren Beobachtungen Nagys beziehen sich auf die Anamnese. Hierbei findet er einen prinzipiellen Unterschied in der Anamnese der an akutem oder an chronischem und intermittierendem Werlhof Erkrankten. Er schreibt hierzu: „Die akuten Fälle sind immer mit einer plötzlichen exanthemartigen Purpuraeruption verbunden, welche die ganze Körperfläche und die Schleimhäute bedeckt, während sich die Blutung bei chronischen Fällen sehr häufig Jahre hindurch auf je ein Organ, Uterusschleimhaut, Nasenschleimhaut, Gingiva, lokalisiert, als Vorbote der sich später entpuppenden haemorrhagischen Diathese"[2]). Eine besondere Eigentümlichkeit sieht Nagy darin, daß der akute Werlhof überwiegend Männer, der chronische meistens Frauen befällt. Der Umstand, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um Frauen mit glandulärer Degeneration handelt, bestimmt Nagy, von einem chronischen ovariogenen Werlhof zu sprechen. Der akute Werlhof wird von ihm mit Infektionen und Intoxikationen in Zusammenhang gebracht. „Der Kranke mit akuter Blutfleckenkrankheit erwähnt in seiner Anamnese keine haemorrhagischen Vorzeichen, dagegen oft eine hervorragende Intoxikation durch irgendeine organische oder anorganische Noxe, was als auslösender Faktor aufzufassen ist. So beschrieb man nach Pockenschutzimpfung (Nocke), nach Scarlatina und

[1]) Nagy, Zeitschr. f. kl. Med. 100, S. 647.
[2]) Nagy, Zeitschrift f. kl. Med. 100, S. 642.

Masern (Henoch), Varicella (Hoffmann), Tbc., Lues, Erythema nodosum (Frank) usw.; oder im Laufe einer Quecksilberkur (Pucholt), Fibrolysininjektion (Lange), nach Salvarsan usw. auftretende und mit vollständigem Thrombozytenschwund vor sich gehende Werlhofkrankheiten“[1]). Dies veranlaßt Nagy, ätiologisch einen scharfen Unterschied zwischen akutem und chronischem Werlhof zu machen. „Akuter und chronischer Werlhof sind nicht verschiedene Verlaufsformen einer Erkrankung gemeinsamer Aetiologie, sondern im Gegenteil, sie stellen ähnliche Manifestationen zweier verschiedener Krankheiten dar“[2]).

Während nun nach Nagy der chronische Werlhof als konstitutionelles Leiden aufzufassen ist, das jeder Therapie trotzt, hat man es beim akuten Werlhof mit einer infektiös-anaphylaktischen Erscheinung zu tun, welche die Tendenz zur spontanen Heilung aufweist. „Uns ist, als ob die akute Purpura eine eigentümliche anaphylaxieartige Reaktion des Organismus wäre, die in drei bis vier Wochen auf irgendeiner internen Eiweißzersetzung zustande käme und die Petechien ein Aequivalent des Urticariaausschlags wären“[3]). Dadurch rückt Nagy den akuten Werlhof in die Nähe der anaphylaktoiden Purpura Glanzmanns, andererseits bekommt er den Anstrich einer symptomatischen Thrombopenie, die im Gefolge von Infektionen und Intoxikationen auftritt.

Als unterstützendes Heilungsmittel schlägt Nagy nun nicht etwa die Milzexstirpation, sondern ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen vor: Nagy bestrahlt die Milzgegend mit verhältnismäßig großen Dosen. Er sieht jedoch den Hauptwirkungsmechanismus in einer Reizung der Nebenniere, die in den Strahlengang hineinfällt, wodurch das Kapillarsystem in der Weise beeinflußt wird, daß die Blutungen zum Stillstand kommen. Auch bei dieser Röntgentherapie konnte Nagy immer wieder beobachten, daß die Blutungen sistieren und daß der Rumpel-Leede negativ wurde, bevor die Thrombozytenzahlen anstiegen.

Dieselbe Stellung gegen die These, daß die Thrombopenie die Ursache der Blutungen sei, nimmt auch Klinger ein. Er stellt der, wie er sie nennt, mechanischen Theorie seine chemische Auffassung gegenüber, die besagt, daß in erster Linie die Schädigung der Ka-

[1]) Nagy, Zeitschr. f. kl. Med. 102, S. 287.
[2]) Nagy, Zeitschr. f. kl. Med. 100, S. 646.
[3]) Nagy, Zeitschr. f. kl. Med. 102, S. 287.

pillarwandungen für die Blutungen verantwortlich gemacht werden muß, und zwar nimmt er an, daß proteolytisch wirkende Stoffe die Kapillarwandungen angreifen. „Daß die Thrombozyten der Schwere der Purpura entsprechend vermindert sind, erklärt sich nach der hier entwickelten Auffassung dadurch, daß diese ebenfalls sehr labilen Bestandteile des Blutes proteolytischen Einflüssen gegenüber ähnlich empfindlich sind wie die Endothelzwischenräume und daher durch Toxine usw. leicht aufgelöst werden, wozu noch andere Momente (wie starke Phagocytose, ungleiche Verteilung) kommen.

Die chemische Auffassung der Purpurazustände läßt sich nach dem Gesagten dahin zusammenfassen, daß die Blutaustritte durch ein zu starkes Durchlässigwerden der Zwischenzellspalten der Kapillaren bedingt sind, die ihrerseits auf eine chemische (meist wohl hydrolytische) Schädigung (Aufspaltung) der an diesen Spalten angrenzenden Zellteile (Eiweiß oder Lipoidmembranen) zurückgehen dürften. Die hierzu führenden chemischen Umsetzungen näher aufzuklären, dürfte eines der nächsten Ziele der Forschung auf diesem Gebiete sein. Hier sei nur erwähnt, daß nicht nur toxische Stoffwechselprodukte von Bakterien, sondern auch die Abbauprodukte der eigenen Körperzellen, speziell der den Endothelien chemisch nahe verwandten Blut- und Knochenmarkszellen, wie sie beim Untergang dieser Elemente frei werden, sehr geeignet erscheinen, als proteolytische „Fermente“ die Auflösung der kapillaren Schutzwände zu bewerkstelligen“ [1]).

Vergleichen wir nun die oben gezeichneten Theorien miteinander, so wird uns die Problemstellung erst in ihrer ganzen Tragweite bewußt. Das Verhalten des haematopoetischen, des retikulo-endothelialen und des Gefäßapparates steht angesichts des Purpuraproblems in Frage. Die einzelnen Apparate sind auf das feinste aufeinander abgestimmt, sie bilden eine physiologische Einheit in ihrem Zusammenwirken, sie stellen ein in sich geschlossenes System dar, sodaß es als Unmöglichkeit erscheint, hier in Gedanken auseinanderreißen zu wollen, was in Wirklichkeit zusammengehört. Die Purpura ist nun eine eigenartige Affektion dieses Systems, und wir werden daher in diesem Sinne von einer Systemerkrankung sprechen können. Die Rolle, welche die drei Komponenten des Systems, der haematopoetische Apparat, der retikulo-endotheliale Apparat und der Gefäßapparat dabei

[1]) Klinger, Dtsch. Arch. f. kl. Med. 130, S. 127.

spielen, ist wechselnd. Sicher ist jedoch, daß sie jedesmal alle gleichzeitig daran beteiligt sind. Daher ist es unbedingtes Erfordernis, auf das sorgfältigste die Bedeutung der einzelnen Komponenten bei den verschiedenen Purpuraformen abzuwägen. Die Gefahr, auf Grund von Überschätzung einer Komponente diese zum Schaden der Problemlösung zu verabsolutieren, ist groß. Mögen auf diese Weise interessante Antithesen entstehen, die in vielen Fällen zur Vertiefung des Problems führen, so lenken sie andrerseits leicht von wichtigen Fragen ab, wenn sie in Einseitigkeiten ausarten.

In solcher kritischen Situation steht heute die Purpuraforschung. Wir haben die Verfechter der Riesenzellentheorie, der Milztheorie und der Kapillartheorie. Dem entsprechen auf der Seite des Problems selbst die Stellung des haematopoetischen Apparates, des retikuloendothelialen Apparates und des Gefäßapparates. Wir erblicken also auf der Seite der Forscher eine einseitige Parteinahme für je einen integrierenden Teil des Problems statt der vermittelnden Stellungnahme zu seiner Ganzheit.

Daß die Entwicklung des Problems auf einem Punkte angekommen ist, von dem aus der Ausgleich zwischen den einzelnen Theorien stattfinden kann, wird mehr oder weniger deutlich erkannt. Es sei an die vielen Stimmen erinnert, die vor einseitiger Handhabung der Theorien und künstlicher Schematisierung warnen. Es wird z. B. dargelegt, daß eine Unterscheidung zwischen thrombopenischer und athrombopenischer Purpura zwar begründet, aber nicht immer streng durchzuführen ist. Staehelin warnt vor gewaltsamer Klassifizierung: „Als gut charakterisiert möchte ich einstweilen 1) die essentielle Thrombopenie (Frank) und 2) die Schoenlein-Henochsche Purpura (anaphylaktoide Purpura nach Glanzmann) ansehen. Ich möchte es aber nicht für richtig halten, alle sonst vorkommenden Purpuraformen in eine dieser beiden Gruppen hineinzupressen und bei allen Fällen von Purpura mit Blutveränderungen (Thrombopenie) Beziehungen zur essentiellen Thrombopenie von Frank zu suchen. Ebenso scheint es mir nicht angängig, immer bei Fehlen der charakteristischen Plättchenverminderung die Zusammengehörigkeit zur Schoenlein-Henochschen Form anzunehmen. Denn die Thrombopenie ist doch nur ein Symptom, und es ist zum mindesten recht wahrscheinlich, daß es vorkommen kann, ohne daß die eine Thrombopenie zeigenden Fälle ätiologisch oder patho-

genetisch miteinander verwandt zu sein brauchen“ [1]).

Die Tendenz, durch die Symptomatik bedingte Schranken zwischen den einzelnen Purpuraformen niederzulegen und sie durch ätiologische Gesichtspunkte zu ersetzen, ist unverkennbar. Sie erklärt sich aus der wachsenden Einsicht in die vielen Übergänge von der einen zur andern Purpuraform und aus dem Bestreben, den Fragenkomplex in seiner Gesamtheit aufzurollen. Symptomatisch für die Wandlung in der Problemlage ist eine Äußerung Franks: „Auf der einen Seite stehen die Verfechter der gestörten Thrombozytenbildung, die eine Myelotoxikose annehmen, auf der anderen Seite die Vertreter der gesteigerten Thrombozytolyse, die eine Splenopathie für das Wahrscheinlichste halten. Die fortschreitende Erkenntnis führt in solchen Lagen dann meist zu der Einsicht, daß die Problemstellung in Form einer schroffen Alternative schief ist, daß eine Vereinigung der beiden Standpunkte dem komplexen Naturgeschehen viel angemessener sein dürfte“ [2]). Ganz ähnlich liegen die Dinge auch im Verhältnis zur Kapillartheorie. Klinger schreibt: „Benzolvergiftung ist ein Eingriff, der gewiß auch die Gefäßwandungen affiziert, und die Fälle von „aplastischer“ Purpura sind in ihrer Entstehung noch viel zu unklar, als daß wir hierbei eine ausschließliche Knochenmarksschädigung annehmen dürften. Bei allen anderen, spez. den „thrombolytischen“ Purpuraformen, ist dagegen eine Alteration der Gefäße nicht nur wahrscheinlich, sondern oft sogar sicher (bakterielle Toxine, Stoffwechselerkrankungen, sehr wahrscheinlich auch die mit Purpura kombinierten Leukämien und perniciösen Anämien)“ [3]).

Unverkennbar ist allerdings eine gewisse Affinität der verschiedenen Affektionen zu besonderen Teilen des Systems. Wenn man einmal von den konstitutionellen, dispositionellen und neurologischen Momenten absieht, so tritt das besonders bei den Fällen hervor, wo wir heute gewohnt sind, von Myelotoxikose und Kapillartoxikose zu sprechen. Dabei darf nicht übersehen werden, daß es ebenfalls eine Toxikose des retikulo-endothelialen Apparates gibt, denn dieser bleibt von der schädlichen Wirkung der Giftstoffe gewiß nicht verschont. Bislang versteckt sich aber dieser einleuchtende Sachverhalt hinter dem weiten Begriff der Splenopathie.

---

[1]) Bergmann-Staehelin, Bd. 4, T. 1, S. 258.
[2]) Frank, zit. bei Anschütz, Beitr. z. kl. Chir. Bd. 142, S. 3.
[3]) Klinger, Dtsch. Arch. f. kl. Med. 130, S. 127.

Was für die idiopathischen Purpuraformen gilt, trifft auch für die symptomatischen zu. Auch hier lassen sich jeweils bestimmte Affinitäten feststellen. Besonders klar wird das bei den groben exogenen Intoxikationen. Benzol ist z. B. vorwiegend ein Knochenmarksgift und ist imstande, dasselbe Krankheitsbild hervorzurufen wie die idiopathische Aleukie (Aleukia benzolica, arseno-benzolica, radiotoxica). Abgesehen von hyperplastischen Prozessen im Knochenmark, bei denen Wucherungen bestimmter Gewebsteile für die gesetzte Schädigung ausschlaggebend sind, scheint eine Affinität zum haematopoetischen Apparat auch bei jenen Toxinen vorhanden zu sein, die bei gewissen Blutkrankheiten wie die perniziöse Anämie eine Rolle spielen. Weiter ist an die erhebliche Toxinwirkung auf das Knochenmark bei vielen Infektionskrankheiten zu erinnern (Diphtherie, Variola).

Eine überwiegende Splenopathie in hormonaler Beziehung liegt wahrscheinlich bei allen den Purpuraformen vor, wo die Blutungen nach Milzexstirpation wie mit einem Schlage aufhören. „Kaznelson erklärt die günstige Wirkung der Milzexstirpation durch die Annahme, daß mit der Milz der größte Teil des plättchenzerstörenden retikulo-endothelialen Apparates entfernt wird. Vielleicht handelt es sich aber auch nur um Fortfall eines hemmenden Hormons für das Knochenmark oder um Beeinflussung der Gefäße, da die Blutungen auch dann sistieren, wenn die Plättchenzahlen nicht zunehmen“ [1]). Eine weitere Frage ist die, inwiefern in manchen Fällen der hormonale Wirkungsmechanismus der Milz durch ovariogene Einflüsse unterstützt wird.

Auf in erster Linie kapillartoxische Ursachen sind viele Purpuraformen zurückzuführen, die eine anaphylaxieartige Reaktion zeitigen. Dazu gehören nicht nur die idiopathischen Fälle, sondern gerade viele symptomatischer Natur. Neben der Einwirkung mancher toxischer Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte von Bakterien kommt hier vor allen Dingen eine solche von proteolytischen Zerfallsprodukten eigener Körperzellen in Frage, wie sie insbesondere durch den Zerfall karzinomatöser und tuberkulöser Herde im Körper entstehen. Daß das Blut in seiner morphologischen und chemischen Beschaffenheit durch die in der Blutbahn kreisenden giftigen Substanzen direkt geschädigt wird, unterliegt keinem

[1]) Bergmann-Staehelin, Bd. 4, T. 1, S. 265.

Zweifel. Eine derartige Schädigung spielt auch bei Röntgenintoxikationen eine wichtige Rolle.

Wenn wir uns hierdurch die wechselnden Affinitäten der verschiedenen Noxen zu den Apparaten des affizierten Systems vor Augen geführt haben, so soll jetzt an einigen Beispielen gezeigt werden, wie der Grad der Affinität und damit die Symptome bei gleicher Noxe wechseln können.

Zunächst sei die Unbeständigkeit des Symptoms der Thrombopenie bei symptomatischen Purpuraformen angeführt. „Es ist nicht ohne Interesse", schreibt Staehelin, „daß bei vielen symptomatischen Formen der Purpura bei ein- und derselben Grundkrankheit bald thrombopenische, bald athrombopenische Purpuraformen beobachtet werden, z. B. bei Infektionskrankheiten. Daraus ergibt sich schon, wie unrichtig es ist, die Plättchenzahlen als einziges Kriterium in den Vordergrund zu stellen" [1]).

Sehr eindrucksvoll ist die wechselnde Semiotik bei der Benzolvergiftung. Stellt das Benzol, wie schon oben erwähnt, in der Hauptsache ein Knochenmarksgift dar, so gibt es unzweifelhaft Fälle, in denen selbst bei chronischer Affektion der Megakaryozytenapparat nicht zerstört, sondern sicher nur gehemmt ist, denn nach Splenektomie treten bald ungewöhnlich hohe Plättchenwerte auf. Hier scheint die Toxinwirkung auf den retikulo-endothelialen Apparat zu überwiegen und es sich um eine dadurch bedingte Splenopathie zu handeln. Die Vergiftungen mit Benzol demonstrieren in klassischer Weise, wie dieselbe Noxe die verschiedensten Reaktionen auszulösen vermag. „Sie erzeugen bald die Thrombopenie mit haemorrhagischer Diathese, bald die Granulocytopenie mit sekundärer Sepsis, bald Anämie, bald Megalosplenie oder die Hypersplenie, bald Kombination bei gleicher Aetiologie, bald funktionelle, bald organische Läsionen, so daß zwischen perakuten, intermittierenden und chronischen Fällen bei gleicher Aetiologie kein prinzipieller Unterschied besteht" [2]).

Naegeli macht nun folgende allgemeine Feststellung: „Dieselbe Ursache kann je nach dem Grad der Einwirkung, nach der Zeit und wohl noch nach anderen biologischen Faktoren sich verschieden auswirken und damit Dissoziation nach besonderer Affinität der ver-

[1]) Bergmann-Staehelin, Bd. 4, T. 1, S. 261.
[2]) Naegeli S. 420.

schiedenen Systeme im Knochenmark hervorrufen“ [1]). Auf derselben Ebene liegen die Ergebnisse über das Ver- Verhältnis der essentiellen Thrombopenie zur Aleukia haemorrhagica, welche Bykowa so zusammenfaßt: „1. Die essentielle Thrombopenie kann nicht als eine isolierte Schädigung der Megakaryozyten angesehen werden; sie ist vielmehr eine Teilerscheinung einer Schädigung des ganzen blutbereitenden Apparates und des Gefäßapparates. 2. Die essentielle Thrombopenie scheint der Aleukia haemorrhagica eng verwandt zu sein. Frank gibt ebenfalls zu, daß dieselbe Schädlichkeit, die bei der isolierten Megakaryotoxikose am Werke ist, bei erheblicher Stärke oder ungewöhnlicher individueller Empfindlichkeit auch die übrigen Stamm- und Bildungszellen des Markes angreift“ [2]). Damit ist neben Art und Beschaffenheit auch die Bedeutung von Stärke und Dauer der Einwirkung der Noxe für den Umfang der Schädigung beleuchtet.

Nachdem die pathogenetischen Hauptfragen gestreift sind, ist noch ein kurzes Wort über die ätiologische Frage nach der Herkunft der Noxe zu sagen. Sie ist größtenteils unbeantwortet und ihre Lösung steht noch bevor. Am ehesten lassen sich gewisse symptomatische Purpuraformen ätiologisch enträtseln; über den idiopathischen liegt bisher noch tiefes Dunkel.

Eine Folge des ungelösten Purpuraproblems ist die Schwierigkeit der klinischen Diagnose und die Gefahr, hierin fehlzugreifen. Besonders bei ersten akut einsetzenden Blutungsattacken ist die Diagnose und damit auch die Prognose sehr erschwert.

Im Folgenden sei mir gestattet, einen Fall von thrombopenischer Purpura mitzuteilen, der durch seine eigenartige Lagerung Interesse verdient. Er kam in der 3ten medizinischen Klinik (Allgemeines Krankenhaus Eppendorf) der Universität Hamburg zur Behandlung und wurde mir von Herrn Prof. Dr. Schottmüller liebenswürdigerweise zur Bearbeitung übertragen.

Krankengeschichte.

Anamnese:

Curt G. aus M., 20 Jahre alt, Student. Seine Eltern leben und sind gesund. Ebenso die 15 Jahre alte Schwester. Ein Onkel ist angeblich an Lungentuberkulose

[1]) Naegeli S. 420.
[2]) Bykowa, Virchows Arch. Bd. 268, S. 606.

gestorben. Blutungsbereitschaft soll in der Familie nicht bestehen. Der Patient gibt an, als Kind die Masern gehabt zu haben. Im Alter von 13 Jahren sollen Drüsenschwellungen an der linken Halsseite aufgetreten sein, die nach Höhensonnenbestrahlungen zurückgingen, jedoch seit etwa 1½ Jahren wieder vorhanden sind. Vor drei Jahren hatte der Patient die Grippe. Eine Neigung zu Blutungen will der Patient niemals bei sich festgestellt haben. Selbst beim Fechten, das zuletzt vor einem Jahre stattfand, habe er nicht übermäßig geblutet. Auch verneint er, Benzolgasen oder ähnlichem ausgesetzt gewesen zu sein. Im Oktober 1930 hat sich der Patient mit Gonorrhoe infiziert, die fachärztlich mit Silberpräparaten lokal behandelt wird. Seit Dezember 1930 ist die Drüse unter der linken Kinnseite geschwollen.

Wegen der Drüsenschwellungen am Halse begab sich der Patient am 26. 1. 1931 zur Behandlung in die Universitätspoliklinik. Nachdem am 23. Januar röntgenologisch in der Lunge ein verheilter tuberkulöser Primärkomplex festgestellt worden war, erhielt der Patient am 30. Januar eine schwache Röntgenbestrahlung (10 X; 4 mm Aluminiumfilter; 16 cm Entfernung; 12 Min.) der Drüsen an der linken Halsseite und ferner drei Höhensonnenallgemeinbestrahlungen. Am 17. Februar treten plötzlich Zahnfleischblutungen auf, am folgenden Tage Blutungen aus der Nase. Es wird eine Kalzaninjektion intramuskulär gegeben. An der Stelle (rechte Gesäßbacke) entwickelt sich ein großes Haematom. Der Urin ist blutig und der Stuhl sehr dunkel. Am 19. Februar zeigen sich Hautblutungen. Am 20. Februar wird wegen des schweren Zustandes Aufnahme in die Klinik veranlaßt.

Status praesens vom 20. Februar:

Patient ist von kräftiger, mittlerer Statur und zeigt guten Ernährungszustand und ausreichende Hautdurchblutung. Über den ganzen Körper verteilt finden sich nicht sehr zahlreiche, meist etwa stecknadelkopfgroße, vereinzelt linsengroße, scharf umschriebene, nicht erhabene, nicht schmerzhafte rotbraune Haemorrhagien. Etwas zahlreicher sind sie am unteren Drittel des Unterschenkels und an den Füßen. Die Lunge zeigt überall vollen Klopfschall und reines Bläschenatmen. Herzdämpfung nicht verbreitert. Herztöne etwas paukend, sonst rein und regelmäßig. Milz nicht palpabel. Pupillen reagieren gut, Augenhintergrund o. B. Bei Inspektion

der Mundhöhle erkennt man am Zahnfleisch überall leichte Blutungen. An der Lippenschleimhaut, gegenüber dem linken unteren Eckzahn bohnengroßes, scharfes, nicht sehr tiefes, nicht schmerzhaftes Ulcus. Auf beiden Tonsillen zahlreiche kleine Blutpunkte, ebenso an der hinteren Rachenwand. Unter dem linken Nasenloch linsengroßer Blutschorf. Unter dem linken Ohr wallnusgroße, am linken Kieferwinkel etwas kleinere unempfindliche Drüsen, gut verschieblich. Sehr schwer stillbare Nasenblutung. Rotes und weißes Blutbild im wesentlichen o. B. Thrombozyten sind mit der Fonioschen Methode nicht nachweisbar. Blutgerinnung normal, Blutungszeit über eine Stunde. Stuhl: Blut positiv; Urin-Sed.: Erythrozyten positiv. Blutstatus: Erythr. 4,78; Hgb. 76 %, Index 0,8; Leukoz. 9200; Eos. 3 %; N-Stabk. 26 %; N-Segm. 32 %; kl. Lymph. 18 %; gr. Lymph. 16 %; gr. Mon. 5 %; Blutplättchen 0; Blutungszeit 30 Min.; Gerinnungszeit 1 Min. 7 Sek.

Diagnose:

Thrombopenische Purpura. Tuberkulöse Lymphdrüsenaffektion am Halse.

Therapie:

Bettruhe. Tamponade der Nasenhöhle mit Adrenalin und Serum. Außerdem 12 Tabl. Nateina täglich.

Krankheitsverlauf:

Die Schleimhautblutungen halten in den ersten drei Tagen unvermindert an. Der sehr schwer stillbaren Blutungen aus der Nase versucht man mittels Tampons, die mit Adrenalin und Serum getränkt sind, Herr zu werden. Die Blutung läßt sich jedoch nur sehr wenig beeinflussen. Schmerzen in der linken Schulter, die bei der Aufnahme nur in ganz geringem Maße vorhanden waren, werden im Laufe der ersten Tage immer heftiger, ohne daß sich ein objektiver Befund nachweisen ließe. Da eine Hebung über die Wagerechte sich für den Patienten besonders unangenehm erweist, wird vermutet, daß eine Blutung ins Gelenk stattgefunden hat. Das von der Kalzaninjektion herrührende Haematom an der rechten Gesäßbacke ist verfärbt und ziemlich schmerzhaft. Es ist an dieser Seite ein positiver Lasegue und eine leichte Hypaesthesie an der Rückseite des Oberschenkels zu verzeichnen. Die Blutungen vermehren sich nicht. Urin und Stuhl zeigen Blutbeimengungen. Therapeutisch bekommt der Patient bis zum 27. Februar täglich 12 Tabl. Nateina. Die Temperaturen sind leicht erhöht.

Am 23. Februar ist das Ulcus im Munde völlig abgeheilt; dagegen entsteht ein neues rechts unten neben einem Molaren. An den Lippen bestehen blutige Borken.

Am 25. Februar ist ein Abklingen aller klinischen und haematologischen Erscheinungen zu konstatieren. Zahnfleisch- und Nasenblutungen sistieren, die Hautblutungen, die sich allerdings auch vorher während der Beobachtung nicht vermehrt hatten, heilen mit dem üblichen Farbenwechsel ab. Patient behandelt während der Beobachtung die Reste seiner Go. weiter mit Targesinspülungen. Solange diese gemacht werden, kein wesentlicher Ausfluß. Blutstatus: Erythr. 3,4; Hgb. 60 %; Index 0,88; Leukoz. 13 600; N-Stabk. 17 %; N-Segm. 68 %; Lymph. 7 %; gr. Mon. 8 %; Blutungszeit 10 Min.; Gerinnungszeit 1 Min. 30 Sek. Eine am 27. Februar vorgenommene Zählung der Blutplättchen ergibt die Anzahl von 230 000. Gleichzeitig ist die Blutungszeit auf drei Minuten gesunken.

Am 5. März sind alle klinischen und haematologischen Erscheinungen so gut wie verschwunden. Petechin sowie das Ulcus im Munde sind völlig abgeheilt, nur das Haematom ist noch zu sehen. Der Lasegue ist noch positiv. In der linken Schulter sind noch geringe Beschwerden. Die Blutungszeit ist wieder gänzlich normal. Der Patient wird an diesem Tage entlassen.

Blutstatus: Erythr. 3,8; Index 0,91; Leukoz. 16 000; Basophile 1 %; N-Stabk. 13 %; N-Segm. 56 %; Lymph. 20 %; gr. Mon. 10 %; Blutplättchen 170 000; Blutungszeit 1 Min.; Gerinnungszeit 1 Min.

Epikrise.

Der Fall ist durch das eigenartige Zusammentreffen verschiedener heterogener Faktoren charakterisiert. Wir haben einen jungen, kräftig gebauten Menschen vor uns, dessen hereditäre Disposition zur Tuberkulose sich darin dokumentiert, daß im Knabenalter am Halse eine tuberkulöse Lymphdrüsenaffektion auftritt. Der röntgenologische Befund an der Lunge zeugt außerdem von einem verheilten tuberkulösen Primärkomplex. Der Behandlung der Lymphdrüsenaffektion und der sonst kräftigen Konstitution des Patienten ist es wohl zuzuschreiben, daß die Tuberkulose gutartig bleibt. In diesem Status trifft den Patienten die Go-Infektion. Er übersteht sie gut, doch scheint die tuberkulöse Lymphdrüsenaffektion sich daraufhin zu erweitern, was vielleicht auf die durch die Go-Infektion bedingte Schwächung der Widerstandskraft

des Organismus zurückgeführt werden kann. Auf die therapeutisch verabfolgte einmalige schwache Röntgenbestrahlung der erkrankten Drüsen und die Höhensonnenbestrahlung erfolgt nun zwei bis drei Wochen später der Ausbruch der haemorrhagischen Diathese mit hochgradiger Thrombopenie, posthaemorrhagischer Anämie und Leukozytose. Bemerkenswert ist, daß die haemorrhagische Diathese in verhältnismäßig kurzer Zeit, fast ohne eigentliche Therapie, vorübergeht, denn die anfänglich täglichen Gaben Nateina dürften die Heilung nicht wesentlich beeinflußt haben, da dieselbe auch nach Absetzen des Mittels gute Fortschritte machte.

Haemophilie und Skorbut können für die Entstehung der haemorrhagischen Diathese nicht in Betracht kommen, da die Anamnese diesbezüglich völlig negativ lautet und klinisch sowie haematologisch keine Anhaltspunkte gegeben sind. Die Blutuntersuchung ergibt dagegen den völligen Schwund der Blutplättchen bei stark verlängerter Blutungs- und normaler Gerinnungszeit. Das stürmische Einsetzen des Anfalls legt den Gedanken an eine akute Leukämie nahe, doch ist das weiße Blutbild im wesentlichen ohne Befund und es sind keine pathologischen Blutzellen wie Myeloblasten usw. feststellbar. Aleukie besteht nicht; ebenfalls können septische Vorgänge auf Grund des Blutbildes und Benzolvergiftung oder ähnliche Intoxikationen ausgeschlossen werden.

Die Frage ist nun: dürfen wir hier eine essentielle Thrombopenie im Sinne Franks annehmen oder sollte es sich um eine symptomatische handeln?

Die ungewöhnlich kurze Dauer des Krankheitsverlaufs bei derartiger Schwere des Anfalls ist für die essentielle Thrombopenie atypisch, desgleichen stehen die Gelenksymptome und Gliederschmerzen, welche sich bis in die Rekonvaleszenz erstreckten, nicht mit dem Begriff der essentiellen Thrombopenie im Einklang. Eher ähnelt das Krankheitsbild jenen Fällen, die Nagy als akuten Werlhof beschreibt und die im Gefolge einer Intoxikation durch eine organische oder anorganische Noxe auftreten sollen. Der anaphylaxieartige Charakter unseres Falles spricht für die Annahme einer solchen Purpura infektiös-anaphylaktischer Natur. Die Go-Infektion ist wohl schwerlich als Ursache der haemorrhagischen Diathese anzusprechen; in der Literatur ist m. W. bisher kein derartiger Fall bekannt geworden. Anders verhält es sich jedoch mit der Annahme einer Röntgenintoxikation. Die Röntgendurchleuchtung der Lunge ist aller-

dings kaum geeignet, Wirkungen in der Form, wie wir sie an diesem Fall sehen, auszulösen. Wohl aber besteht die Möglichkeit, die Lokalbestrahlung der linken Halsseite für den Ausbruch der haemorrhagischen Diathese verantwortlich zu machen. Man muß dann jedoch in Anbetracht der schwachen Dosis eine entsprechende Disposition des Patienten unterstellen, die mit dem tuberkulösen Leiden zusammenhängen kann. Denn es ist anzunehmen, daß der „ganze Organismus in seiner Säftemischung und in seinem chemisch-physikalischen Zustande" durch die chronische Infektion umgestellt und eine Blutungsbereitschaft erzeugt wird. „Diese bleibt zunächst noch latent und wird dann durch eine letzte auslösende Ursache aktiviert, also in die Purpura überführt" [1]). Es wäre nun denkbar, daß die Röntgenbestrahlung gerade ausgereicht hat, diesen schlummernden Wirkungsmechanismus auszulösen. In jedem Fall führt die Röntgenbestrahlung zu einer Einschmelzung von Körperzellen und damit zur Anhäufung unphysiologischer Eiweißabbauprodukte, die sich wie Toxine verhalten und das Blutbild weitgehend verändern können. Übt eine schwache Röntgendosis normalerweise, ähnlich wie die Proteinstoffe, eine Reizkörperwirkung aus, so kann sie unter besonderen Umständen, wie in unserem Falle, auch einmal eine spezifische Giftwirkung haben.

Eine weitere Möglichkeit für die Ursache der haemorrhagischen Diathese ist evtl. darin zu suchen, daß man eine relative Aktivierung des tuberkulösen Lymphdrüsenprozesses durch die Bestrahlung und damit eine Intoxikation durch mobilisierte Tuberkulotoxine annimmt. Wenn es fragwürdig erscheint, eine offenbar granulierende Form der Tuberkulose als auslösend zu betrachten, so sei nur an jenen verwandten Fall von spontan auftretender thrombopenischer Purpura erinnert, den Engel [2]) beschrieben hat und bei dem ebenfalls Lymphdrüsentuberkulose vorlag. Die Untersuchung eines excidierten Lymphknotens ergab eine Tuberkulose von granulierender Form und hochgradiger fibröser Induration. Während es Engel selbst zweifelhaft ist, zu welcher Gruppe der thrombopenischen Purpura er diesen Fall zählen soll, hält Frank ihn für eine symptomatische Thrombopenie bei Lymphdrüsentuberkulose. Naegeli berichtet von einem stürmischen akuten Werlhof bei schwe-

[1]) Muench u. Oles, Fortschr. d. Med. 1926, S. 815.
[2]) Engel, Langenbeck, Arch. Bd. 129, S. 582.

rer Tuberkulose, der rasch vorüberging ohne Rückfall in acht Jahren, und wirft anschließend die Frage auf, ob man die Tuberkulose als Ursache ansehen darf. „Die Zugehörigkeit zur kryptogenetischen essentiellen Thrombopenie erscheint möglich, weil es anscheinend Zwischenformen zu den chronischen Erkrankungen gibt, in denen nach Jahren ein zweiter Anfall einsetzt. Andrerseits ist die Abtrennung von symptomatischen Thrombopenien sicherlich sehr schwer“ [1]).

Es muß demnach die Frage offenbleiben, ob unser Fall eine symptomatische Purpura vorstellt. Die größere Wahrscheinlichkeit liegt auf dieser Seite.

[1]) Naegeli S. 426.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Schottmüller für die Überlassung des Falles zur Bearbeitung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Anschütz: Beitr. z. kl. Chir. Bd. 142, S. 3.

Barthelme: Kongreßblatt inn. Med. Bd. 57, S. 294.

Benois: Schweiz. med. Wochenschr. 1924, S. 351.

Bergmann-Staehelin: Handbuch der inn. Medizin, Berlin 1925.

Bucky u. Guggenheimer: Klin. Wschr. 1922, Nr. 44.

Bykowa: Virchows Archiv Bd. 268, S. 606.

Cohn: Münch. med. Wschr. 1901, Nr. 50.

Engel: Langenbeck, Arch. Bd. 129, S. 582.
„ Med. Klin. Bd. 23, S. 888.

Epstein: Strahlentherapie Bd. 21.

Feißly: Münch. med. Wschr. 1921, Nr. 44.

Frank: Berlin. klin. Wschr. Bd. 18, S. 455; Bd. 19, S. 491; 1916 Nr. 21, 37, 41; 1917 S. 573.
Deutsche med. Wschr. 1916, S. 1062.

Garin: Riforma med. 1920, S. 952.

Glanzmann: Jhrb. f. Kinderheilk. 1916, Bd. 83; 1918 Bd. 88; 1920 Bd. 91; 1928 Bd. 119.

Gram: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, S. 51.

Grosglik: Strahlentherapie Bd. 22.

Herzog u. Roscher: Virchows Arch. Bd. 233, S. 347.

Hocke: Wien. klin. Wschr. 1897, Nr. 35.

Holthusen: Lehrbuch der Strahlentherapie, Wien und Berlin 1926.

Kaznelson: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, 88.
Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 128, S. 120.

Klinger: Deutsche med. Wschr. 1917; Zeitschr. f. klin. med. Bd. 85;
Deutsches Archiv f. klin. Medizin 130, S. 127.

Kraus-Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Berlin 1919.

Kuhlmann: Strahlentherapie Bd. 19, S. 817.

Leschke: Deutsche med. Wschr. 1925, Nr. 23.

Mondon: Kongreßblatt inn. Med. Bd. 52, S. 234.

Muench u. Oles: Fortschr. d. Medizin 1926, S. 815.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931.

Nagy: Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 740.
Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 100, S. 630; Bd. 102, S. 287.

Opitz u. Silberberg: Dtsch. med. Wschr. 1921, Nr. 18.
Klin. Wschr. 1924, S. 1443.

Palmedo: Dissertation, Würzburg 1889.
Pratsicas: Kongreßblatt inn. Med. Bd. 38, S. 688.
Robert: Dissertation, Paris 1904.
Roger-Widal-Teissier: Nouveau Traité de Médecine.
Rosemann: Wien. Arch. inn. Med. Bd. 4, S. 597.
Schittenhelm: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. — Berlin 1925.
Stephan: Dtsch. med. Wschr. 1920, Nr. 25.
Wetterer: Strahlentherapie Bd. 17, S. 524.
Wiechell: Dissertation, Greifswald 1897.

Lebenslauf.

Ich, Robert Dreyer, wurde als Sohn des Privatiers Robert Dreyer und seiner Ehefrau Martha, geb. Timm, am 3. Juli 1901 zu Bad Oldesloe geboren. Ich besuchte daselbst die Oberrealschule und verließ sie Michaelis 1922 mit dem Zeugnis der Reife. Ich wandte mich sodann dem Studium der Staats- und Rechtswissenschaften sowie der Philosophie zu. Im Sommersemester 1927 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde. Ich bestand in Hamburg am 12. November 1928 die zahnärztliche Vorprüfung und am 23. Februar 1931 das Staatsexamen.